

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号  
特表2003-522319  
(P2003-522319A)

(43)公表日 平成15年7月22日(2003.7.22)

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	マークコード(参考)
G 01 N 31/22	1 2 1	G 01 N 31/22	1 2 1 P 2 G 0 4 2
B 01 J 19/00		B 01 J 19/00	Z 4 G 0 7 5
C 07 B 61/00		C 07 B 61/00	A 4 H 0 0 6
G 01 N 33/53		G 01 N 33/53	C M
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 13 頁)		最終頁に続く

(21)出願番号 特願2000-543230(P2000-543230)  
(86) (22)出願日 平成11年3月25日(1999.3.25)  
(85)翻訳文提出日 平成12年8月31日(2000.8.31)  
(86)国際出願番号 PCT/DE 99/00957  
(87)国際公開番号 WO 99/052625  
(87)国際公開日 平成11年10月21日(1999.10.21)  
(31)優先権主張番号 198 17 531. 0  
(32)優先日 平成10年4月9日(1998.4.9)  
(33)優先権主張国 ドイツ (DE)  
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), CN, IL, JP, KR, US, ZA

(71)出願人 ブンデスレバブリーク ドイツランド フ  
アートレーテン ドゥルク ダス ブンデ  
スミニステリウム フュー ヴィルトハフ  
ト ウント テクノロジー ディーゼズ  
ヴィーデルム ファートレーテン ドゥル  
ク デン  
ドイツ連邦共和国 38116 ブラウンシュ  
ヴァイク ブンデサリー 100  
(72)発明者 コッホ ハンス  
ドイツ連邦共和国 12159 ベルリン ラ  
ウターシュトラーセ 39  
(74)代理人 弁理士 藤本 昇

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 合成のため又は分析のための列を作成するための方法及び装置

(57)【要約】

合成のため又は分析のための列を作成するための方法及び装置異なる出発物質からなる多数の種々の最小量累積生成物を作成するための方法において、そして、化学的及び/又は物理的特性に関しての混合生成物の合成及び分析の双方のための個々の成分が変化する調合において、前記累積生成物は、インクジェットプリンタの動作原理に基づいてコンピュータ制御されたプロセスにおいて2次元の基板に予め設定された位置で塗付される。材料ディスペンサヘッドに連結された材料チャンバ中に蓄積された種々の流れ得る出発物質の微小液滴がコンピュータプログラムに基づいて特定の調合量によって所在の位置で基板上に、又は、前記基板に具備された凹部に噴霧され、そして、さらに要すれば、測定ヘッドに取り付けられているセンサを用いて分析される。この方法は、大変短い時間で、材料に対する要求は殆ど必要なく装置効果を殆ど無くして合成のため及び分析のための列を確立するために正確に調合された累積生成物の作成を容易にする。

**【特許請求の範囲】**

**【請求項1】** 種々の出発物質の最小可変量が、多数の異なる累積生成物に添加され、さらに要すれば、特定の化学的及び／又は物理的特性に関して分析される、合成のため又は分析のための列を作成するための方法において、

前記累積生成物は、インクジェットプリンタの動作原理に基づいてプログラム制御されるプロセスによって、一般的に2次元の基板上で所定位置に形成されたり、

直線方向に前後に動くことができ且つ典型的には元の位置に戻り得るプリンタヘッドとして動作する材料ディスペンサヘッド中に液体状態で蓄積された出発物質の最小液滴又は噴射物が、特定のコンピュータプログラムによって出発物質の調合量及び位置決めに関して詳細に定められたように前記基板表面に塗付され、

しかも前記累積生成物は、直線方向に前後に動き得る測定ヘッドに接続されたセンサによって、プログラムされた位置で引き続き分析され、

前記基板は、前記材料ディスペンサヘッド又は測定ヘッドの直線的動きに垂直な方向に1ラインずつ動かされる

ことを特徴とする方法。

**【請求項2】** 前記基板及び前記累積生成物の表面張力は、前記累積生成物の流れを防ぐように特定の比率に保たれる請求項1記載の方法。

**【請求項3】** 前記累積生成物を受け入れるための凹部が前記基板中に形成されている請求項1記載の方法。

**【請求項4】** 前記基板は、紙若しくはプラスチックのような可撓性のある材料、又は、プラスチックシート若しくは石英板のような剛性材料によって構成される請求項1～3の何れか1項に記載の方法。

**【請求項5】** 前記出発物質は、不活性ガス雰囲気中若しくは真空中、及び／又は、特定の時間スケジュール、及び／又は、局所的温度パターンの条件下における請求項1～4の何れか1項に記載の方法。

**【請求項6】** 前記累積生成物の前記出発物質の少なくとも1つは、前記基板への前記出発物質の塗付に先立って、クロマトグラフィ又は電気泳動によって分離される請求項1～5の何れか1項に記載の方法。

【請求項7】 前記基板は、前記累積生成物のキャラクタリゼーション及び／又は定性的若しくは定量的分析のため、前記累積生成物の色の変化を引き起こすために適切に作成されたものである請求項1～6の何れか1項に記載の方法。

【請求項8】 前記出発物質は、前記物質の流れ(拡散)を許容する基板に塗付されるとともに、拡散の先頭部分において引き起こされる反応が分析される請求項1及び4～7の何れか1項に記載の方法。

【請求項9】 出発物質は分析のために用いられ、少なくともその1つは、少なくとも1つの他の出発物質中に混合された際、光学的特性及び／又は色の変化を引き起こすものであり、前記変化はセンサによって検出される請求項1～7の何れか1項に記載の方法。

【請求項10】 前記材料ディスペンサヘッドは、1つの及び同じ試験列における多数の異なる試料を分析できるように、洗浄液体と、種々の特性及び／又は種々の起源及び／又は種々のバッチからの到来物を有する小さい試験試料とが交互に供給される請求項1～9の何れか1項に記載の方法。

【請求項11】 前記出発物質は、血液、血清、細胞懸濁液等のような生物学的試料であり、しかも累積生成物を作成するためのさらなる出発物質として前記基板上で染料と混合され、色の変化がセンサによって検出される請求項1～10の何れか1項に記載の方法。

【請求項12】 蓄積タンク又はセンサに結合された多数のディスペンサヘッド及び測定ヘッドを用いて前記基板上の種々の位置で同時的に合成生成物が作成され、又は分析が実行される請求項1～11の何れか1項に記載の方法。

【請求項13】 請求項1記載の方法を行なうための装置であって、材料ディスペンサヘッドと分析及び合成のための前記出発物質を保持する蓄積タンクとを設けたインクジェットプリンタと、センサを設けた測定ヘッドとを具備し、前記種々の出発物質に接触する該プリンタの部品は、これらの出発物質に耐える材料によって構成されていることを特徴とする装置。

## 【発明の詳細な説明】

### 【0001】

本発明は、種々の出発物質の最小可変量が、多数の異なる累積生成物に添加され、さらに要すれば、特定の化学的及び／又は物理的特性に関して分析される、合成のため又は分析のための列を作成するための方法、並びに、該方法を実行するための装置に関する。

### 【0002】

合成のため及び分析のための列を作成する場合と、マイクロ標準溶液濃度プレート(microtiter plates)、結合ライブラリ(combinatory libraries)、若しくは、ドライケミストリにおいて用いられる生体外用診断試薬のために細胞分化の際と同様にDNAチップスを用いる試験、位相図の作成、又は、反応力学の光度測定試験の準備をする場合とにおいて種々の量の1つの物質、又は、複数の物質、若しくは、組成を変更しさらに種々の量に変更した反応生成物の混合物からなる、多数の最小量材料累積物(累積生成物)が合成の産物として、又はのちの分析のため生成される。しかしながら、合成のため及び分析のための列を大きな変化範囲で実行することは、極端に苦労の多い、しかも時間のかかるものであり、さらに、高級な、且つ特に高価な装置を必要とする。

### 【0003】

例えば、定量的及び定性的分析のための臨床的実験化学における公知の方法においてフォトメータが用いられる。生物学的起源の試料、例えば、血液は、該試料中で検出されるべき成分と反応する1つ又は幾つかの試薬と混合される。この反応は、前記混合物が光学的特性に関する特有の変化を引き起こすものであり、該変化はフォトメータを用いて検出され且つ測定される。それぞれ光が照射された混合物の光学的試験が光検出器を用いて実行される間、試験列を作成するのに要する異なる組成の分析的生成物は、高級な自動的ピペットを用いて作成される。本明細書に開示される光度測定分析は、確かに、充分自動化され得るものであり、多数の最も変化の大きい混合生成物が作成され且つ分析され得るが、必要とされる自動機は大変高級であり、そして高価である。

### 【0004】

従って、組成及び／又は濃度を変化させた、2つ又はそれ以上の出発物質からなる、正確に調合された多数の累積物を最短時間で、装置効果を殆どなしにして作成し、そしてさらに要すれば、分析するための方法を提供することが本発明の課題である。

#### 【0005】

かかる課題は、請求項1の包括的部分に従って合成のため及び分析のための列を作成する方法によって、本発明によって解決され、本発明において、前記累積生成物は、インクジェットプリンタの動作原理に基づいてプログラム制御されるプロセスによって、一般的に2次元の基板上で所定位置に形成されてなり、直線方向に前後に動くことができ且つ典型的には元の位置に戻り得るプリンタヘッドとして動作する材料ディスペンサヘッド中に液体状態で蓄積された出発物質の最小液滴又は噴射物が、特定のコンピュータプログラムによって出発物質の調合量及び位置決めに関して詳細に定められたように前記基板表面に塗付され、しかも前記累積生成物は、直線方向に前後に動き得る測定ヘッドに接続されたセンサによって、プログラムされた位置で引き続き分析され、前記基板は前記材料ディスペンサヘッド又は測定ヘッドの直線的動きに垂直な方向に1ラインずつ動かされる。

#### 【0006】

換言すれば、本発明の概念は、特定の特性又は効果、反応性試薬の存在等に関する後の分析を目的として、定量的及び定性的組成が異なっている、多数の合成生成物若しくは複数の物質の混合物又は反応生成物を作成するために、コンピュータに接続されたインクジェットプリンタを用いることである。このことは、カラー印刷のために構成されたインクジェットプリンタの公知の動作原理が利用されていることを意味しており、該カラー印刷は、蓄積タンクに接続された材料ディスペンサヘッドの個々のノズルの制御による開動作と閉動作とによって基板上に種々の物質及び量をプログラム制御により噴霧動作することと、後の分析のために2次元の基板上に合成的又は累積の生成物を作成するために、所望でない物質噴射物を静電的又は磁気的に偏向させることによって成り立っている。

#### 【0007】

材料ディスペンサヘッドは、独立的に制御される相異なる複数のノズルチャネルのための幾つかの蓄積タンクを具備した1つの部品として構成されるか、又は、幾つかの材料ディスペンサヘッドが一つの貯蔵所中に、それぞれが1つの蓄積タンクを備えて、個々のディスペンサヘッドが、必要とされる材料によって決まる場合に活性化される状態にして設けられ得る。前記材料ディスペンサヘッド及び計測ヘッドは独立に組立てられている。しかし、両部品を單一ユニットとして構成することが考えられる。

#### 【0008】

公知のプログラム制御された印刷プロセスを利用することは、正確な調合を可能にするとともに装置効果を最小量にしつつ、可能な最短時間で大きいばらつき幅を有する合成のため及び分析のための列を作成することを容易にする。合成的生成物及び分析的生成物は、大変限られたスペースに配列されており、材料消費は少ないので、特に、高価な出発物質で作業するとき、費用を著しく節約することができる。本発明は、例えば、微小標準溶液濃度プレートを用いるE L I S A テストのための広範囲な合成のため及び分析のための列を作成すること、化合物ライブラリ若しくは細胞分化のためのD N A チップスを用いる試験を行なうこと、ドライケミストリ及び生体外診断の分野における試験を実行すること、又は、反応力学の光度測定分析、に適用され得る。

#### 【0009】

本発明に係る方法の他の特有の特徴によれば、前記個々の材料成分と前記基板との両方は、前記基板上の前記物質又は混合物の流れを防ぐため、ある特定の適合した表面張力を有している。

#### 【0010】

前記基板は、紙又はプラスチック箔のような可撓性を有する材料、又は、例えば、ガラス、プラスチック若しくは同様のもののような剛性の基板からなる材料によって構成される。

#### 【0011】

本発明の他の実施形態において、前記基板は、好適な方法、例えばリソグラフィ法によって設けられた多数の凹部を具備しており、該凹部中に、作成されるべ

き合成生成物又は、引き続いて分析されるべき分析生成物のための出発物質が、材料ディスペンサヘッドの、異なる蓄積タンクから噴霧される。

#### 【0012】

本発明に係る他の特有の特徴によれば、前記累積生成物は、不活性気体雰囲気中、真空中、又は、特定の制御された温度及び／又は圧力のパターンの条件下におかれて作成される。さらに、出発物質自体は、さらに要すれば、前記材料ディスペンサヘッドの蓄積タンク(材料チャンバ)から容易に吐出し得ることを容易にする流れやすい状態に出発物質を整えるために加熱され得る。

#### 【0013】

本発明の他の実施形態において、前記基板は、例えば、分析するための光学的反応を引き起こすように、特定の物質で処理されている。

#### 【0014】

本発明に係る他の特徴、有用な改善、及び、利点は、以下に開示される実施例及び従属請求項において挙げられている。

#### 【0015】

さらに詳細な説明のため、本発明の2つの実施例が以下に開示される。

#### 【0016】

第1の実施例において、血清試料が、アルブミン、コレステロール、グルコース等のような特定の成分の存在について試験される。例えば、ある血清中に存在する可能性のあるアルブミンは、プロモクレゾール・グリーンを用いて検出される。第1の段階として、前記材料チャンバは、材料ディスペンサヘッドとして機能するカラーインクジェットプリンタヘッドに連結されており、前記材料チャンバから前記材料ディスペンサヘッドに導かれているカラーインクジェットプリンタヘッドに個々のノズルチャネルが連結されていて、前記材料チャンバは、前記血清試料と、前記血清に混合された場合に色が特有の変化を起こすことによって血清中の特定の酵素を検出することのできる種々の試薬とで満たされる。レールに沿って前後に動き得る材料ディスペンサヘッドがコンピュータに接続されている。基板上の分析位置をプリセットするための材料ディスペンサヘッドの動きと、材料ディスペンサヘッドの停止相、即ち、材料チャンバ中のノズルチャネルの

活性化、によって吐出されるべき液体のタイプ及び量とが、前記コンピュータ中に記憶された個々の試験方法のための特定のプログラムによって制御される。ここで用いられる基板は、インクジェットプリンタを用いる印刷プロセス中において用いられるような透明プラスチック箔であり、試料の混合ののち、材料ディスペンサヘッドの移動の方向に垂直に動き、試薬が前記基板上の1つのライン上で噴霧された。

#### 【0017】

試料材料と1つ(又は幾つか)の試薬との、多数の、異なる混合物が前記基板上でこのような方法で作成されたのち、測定ヘッドは、前記プログラムによって制御されたように光源によって照射され、そして、光源に取り付けられたセンサは、照明された混合物から放射される光の色と強度とを測定する。測定結果は前記コンピュータに送られ、該コンピュータで分析される。

#### 【0018】

前記分析を再現性良く行い得るように、空気の圧力、湿度及び温度を同時的に測定するか、又は、所定の一連の、周囲の条件下で、前記混合物は塗付され、そして、センサによって走査される。前記試料チャンバに幾つかの試料を順次に供給し、洗浄プロセスを介在させることによって、異なる血清試料を基板箔に塗付することも考えられる。

#### 【0019】

第2の実施例において、本発明に係る方法は、種々のアミノ酸からなる合成生成物の作成に用いられる。リソグラフィ法的にエッチングされた多数の凹部を具備する石英シートが基板として用いられる。関連のある合成実験のための特定のソフトウェアに基づいて、種々の出発材料を蓄積する材料チャンバを具備した材料ディスペンサヘッドは、所望の出発材料を所在の順序で凹部に配置させ、インクジェット印刷プロセスにおいて調合するよう各凹部を段々に移動する。合成的生成物は、これらの凹部における出発材料A、B、C、D及びEからなる種々の定性的及び定量的組成、例えば、A B A A C A E、E D E C E E、C C C C D E又は他の混合物によって生成される。

#### 【0020】

従つて、極端に多数の最小量の、材料節減して作成された合成生成物は、従つて、この実施例に従つて大変短い時間で提供され得る。これらの合成生成物は、引き続き分析されることができ、さらに要すれば、材料ディスペンサヘッドを用いて、特定の試薬が先のコンピュータ制御によって添加されたのち、例えば、色の特有の変化に基づく分析、のため測定ヘッドに取り付けられたセンサを用いて分析され得る。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/DE 99/00957

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 B01J19/00 C07B61/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 B01J C07B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X  A	<p>WO 97 45730 A (BIODX) 4 December 1997 (1997-12-04) abstract page 13, line 12 -page 14, line 11 page 18, line 18 -page 19, line 22 page 25, line 3 - line 19 page 34, line 13 -page 37, line 14 page 38, line 20 -page 39, line 11 claims; figures 1,2,12,13,15,16</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	<p>1,3,4,7, 9-11,13</p> <p>2,5,6,8, 12</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search  5 November 1999		Date of mailing of the international search report  22/11/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patenlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Stevnsborg, N

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte  
nal Application No  
PCT/DE 99/00957

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 44134 A (INCYTE PHARMACEUTICALS, INC.) 27 November 1997 (1997-11-27) abstract page 4, line 7 -page 6, line 30 page 11, line 24 -page 13, line 8 page 15, line 23 - line 30 page 18, line 29 -page 19, line 14 figures 6,10	1,2,4, 9-13
A	---	3,5-8
A	WO 97 43611 A (AFFYMETRIX, INC.) 20 November 1997 (1997-11-20) abstract; claims; figures ---	1-13
A	WO 97 32212 A (BECKMAN INSTRUMENTS, INC.) 4 September 1997 (1997-09-04) abstract page 15, line 16 - line 32	1-13
A	US 5 643 798 A (RONALD C. BEAVIS & BRIAN T. CHAIT) 1 July 1997 (1997-07-01) abstract column 4, line 29 -column 5, line 27 figures 1,2 ---	1-13
A	US 5 508 200 A (THOMAS TIFFANY ET AL.) 16 April 1996 (1996-04-16) abstract column 4, line 21 -column 6, line 23 column 7, line 43 -column 8, line 34 column 9, line 45 - line 62 figures 1-5,7,8,14-16 ---	1-13
A	A.SCHOBERT ET AL.: "Accurate High-Speed Liquid Handling of Very Small Biological Samples" BIOTECHNIQUES, vol. 15, no. 2, 1993, pages 324-329, XP002121713 EATON PUBLISHING, NATICK., US ISSN: 0736-6205 the whole document ---	1-13
A	LEMMO A V ET AL: "CHARACTERIZATION OF AN INKJET CHEMICAL MICRODISPENSER FOR COMBINATORIAL LIBRARY SYNTHESIS" ANALYTICAL CHEMISTRY, vol. 69, no. 4, 15 February 1997 (1997-02-15), pages 543-551, XP000681609 ISSN: 0003-2700 ---	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 99/00957

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9745730	A 04-12-1997	AU 3297197 A EP 0912892 A		05-01-1998 06-05-1999
WO 9744134	A 27-11-1997	US 5958342 A AU 3125097 A EP 0898495 A		28-09-1999 09-12-1997 03-03-1999
WO 9743611	A 20-11-1997	EP 0812922 A EP 0902885 A JP 10099085 A		17-12-1997 24-03-1999 21-04-1998
WO 9732212	A 04-09-1997	EP 0904542 A		31-03-1999
US 5643798	A 01-07-1997	US 5453247 A		26-09-1995
US 5508200	A 16-04-1996	NONE		

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. **7** 識別記号 F I テーマコ-ト (参考)  
G 01 N 37/00 102 G 01 N 37/00 102  
(72)発明者 ゼムラー ヴォルフハルト  
ドイツ連邦共和国 13467 ベルリン ヤ  
ーンシュトラーセ 17  
F ターム(参考) 2G042 AA03 CB03 DA08 FA11 FB05  
HA07 HA08 HA10  
4G075 AA13 AA65 BA04 BB05 BB06  
BD15 EE13 FA05  
4H006 AA05 AC90